

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

L26 ANSWER 3 OF 9 HCAPLUS COPYRIGHT 1996 ACS

AN 1994:324137 HCAPLUS

DN 120:324137

TI Preparation of moranoline derivative as cell adhesion inhibitor

IN Hasegawa, Akira; Kiso, Makoto; Yoshikuni, Yoshiaki

PA Nippon Shinyaku Co., Ltd., Japan

SO PCT Int. Appl., 23 pp.

CODEN: PIXXD2

PI WO 9404546 A1 940303

DS W: CA, JP, KR, RU, US

RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

AI WO 93-JP1099 930804

PRAI JP 92-238885 920814

JP 93-77499 930312

DT Patent

LA Japanese

IC ICM C07H017-02

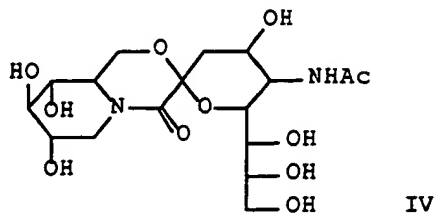
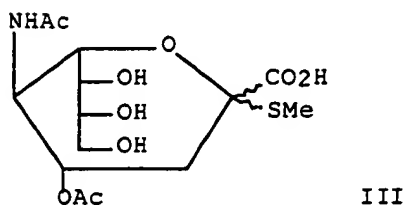
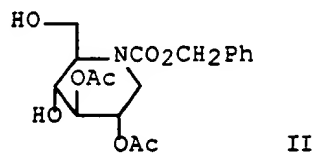
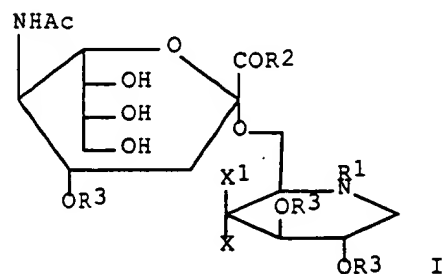
ICA A61K031-70

CC 33-8 (Carbohydrates)

Section cross-reference(s): 1, 15

OS MARPAT 120:324137

GI



AB Novel sialic acid derivs. contg. moranoline (I; X = H, X1 = OH; X = OH, X1 = H; R1 = H, lower alkyl; R2 = HO, lower alkoxy, or alternatively R1 and R2 may be combined together to represent a single bond; R3 = H, acetyl) are prepd. These sialylmoranoline derivs. I inhibit adhesion of endothelial cells to leukocytes or cancer cells by competitively inhibiting selectin present in endothelial cells and is useful as medicaments for preventing or treating inflammation and accompanying thrombosis, rheumatism, immunol. diseases, viral infections and cancer. Thus, 120 mg 1,5-dideoxy-1,5-imino-D-glucitol deriv. (II) (prepn. given) and 328 mg sialic acid deriv. (III) (1:1 mixt. of .alpha. and .beta. isomer) were dissolved in MeCN and stirred with mol. sieve 4A overnight; after cooling to -15.degree., 435 mg dimethyl(methylthio)sulfonium triflate was added and the resulting mixt. was stirred at 0.degree. for overnight to give 62% disaccharide deriv, I (R1 = CO2CH2Ph, R2 = OMe, R3 = Ac, X = OH, X1 = H) which was hydrogenated over 10% Pd-C in MeOH and then treated with NaOMe in MeOH to give a spiro-lactam deriv. (IV) and sialylmoranoline deriv. I (R1 = Me, R2 = H, R3 = H, X = OH, X1 = H) (V). IV and V in vitro inhibited .alpha.-ELAM-dependent adhesion of human leukemia HL60 cells to human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) by 50.9% at 100 .mu.g/mL and 18.9% at 500 .mu.g/mL, resp.

ST moranoline deriv prepn cell adhesion inhibitor;
inflammation inhibitor sialylmoranoline; thrombosis inflammation
assocd treatment sialylmoranoline; cancer treatment sialylmoranoline

IT Cell
(endothelial, adhesion of, to cancer cells and leukocytes,
inhibitors, sialylmoranoline derivs.)

IT Anticoagulants and Antithrombotics
Inflammation inhibitors
Virucides and Virustats
(sialylmoranoline derivs.)

IT Inflammation inhibitors
(antirheumatics, sialylmoranoline derivs.)

IT Immunity
(disorder, treatment of, sialylmoranoline derivs. for)

IT Neoplasm inhibitors
(metastasis, sialylmoranoline derivs.)

IT 3396-11-0, Cesium acetate
RL: RCT (Reactant)
(acetoxylation by, of triflyldideoxyiminoglucitol deriv.)

IT 108-24-7, Acetic anhydride
RL: RCT (Reactant)
(acetylation by, of dideoxyiminoglucitol deriv.)

IT 134336-18-8
RL: RCT (Reactant)
(acetylation of, by acetic anhydride)

IT 155267-31-5 155267-32-6
RL: RCT (Reactant)
(glycosidation of, with dideoxyiminoglucitol or
dideoxyiminogalactitol deriv.)

IT 153482-74-7P 155326-10-6P
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. and catalytic hydrogenation of)

IT 155326-09-3P
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)

(prepn. and deacetalization of)
IT 153373-56-9P
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. and desilylation of)
IT 153373-53-6P 153373-57-0P
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. and glycosidation of, with (methylthio)sialic acid
deriv.)
IT 153373-54-7P
RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
(prepn. and triflation-acetoxylation of, by cesium acetate)
IT 153373-61-6 153482-76-9 155326-11-7 155326-12-8
RL: RCT (Reactant)
(prepn. of, as cell adhesion inhibitor)
IT 58479-61-1, tert-Butyldiphenylsilyl chloride
RL: RCT (Reactant)
(silylation by, of dideoxyiminoglucitol deriv.)
IT 358-23-6
RL: RCT (Reactant)
(triflation by, of dideoxyiminoglucitol deriv.)

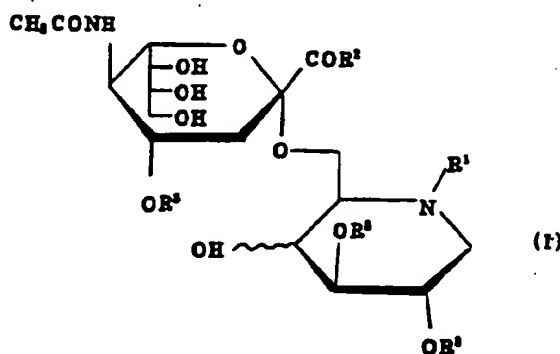


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07H 17/02 // A61K 31/70	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/04546 (43) 国際公開日 1994年3月3日 (03.03.1994)
(21) 国際出願番号 POT/JP93/01099 (22) 国際出願日 1993年8月4日(04. 08. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/238885 1992年8月14日(14. 08. 92) JP 特願平 5/77499 1993年3月12日(12. 03. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本新薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) (JP/JP) 〒601 京都府京都市南区宮前院西ノ庄門口町14番地 Kyoto, (JP) (71) 出願人; および (72) 発明者 長谷川 明 (HASEGAWA, Akira) (JP/JP) 〒500 岐阜県岐阜市加野大蔵山1735番地の160 Gifu, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 木曾 真 (KISO, Makoto) (JP/JP) 〒501-12 岐阜県本巣郡本巣町文殊57番地の47 Gifu, (JP) 吉国 義明 (YOSHIKUNI, Yoshiaki) (JP/JP) 〒611 京都府宇治市羽戸山4丁目1-22 Kyoto, (JP)		(81) 指定国 CA, JP, KR, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : MORANOLINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 モラノリン誘導体



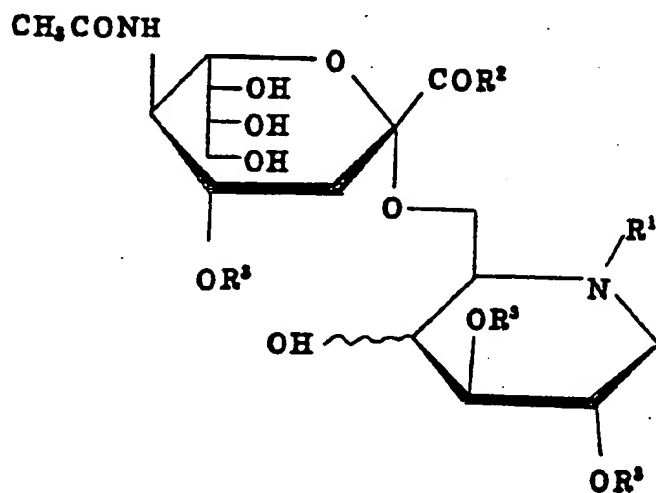
(57) Abstract

A novel sialic acid derivative containing moranoline, represented by general formula (I), which has a cell fusion inhibitor activity and is useful as a medicine for preventing or treating inflammation and accompanying thrombosis, rheumatism, immunological diseases, viral infections and cancer, wherein R¹ represents hydrogen or lower alkyl and R² represents hydroxy or lower alkoxy, or alternatively R¹ and R² may be combined together to represent a single bond; and R³s may be the same or different from one another and each represents hydrogen or acetyl.

(57) 要約

本発明は医薬として有用である下配の式〔I〕で示されるモラノリンを含有する新規なシアル酸誘導体を提供する。

本発明の化合物は細胞接着阻害活性有しており炎症や炎症に伴う血栓形成、リウマチ、免疫疾患、抗ウイルスおよびがんの予防・治療等に有用である。



〔I〕

式中、R¹ は水素若しくは低級アルキルを表し、R² は水酸基若しくは低級アルコキシを表すか、又は、R¹ と R² が一緒になって単結合を表し、R³ は同一又は異なって水素又はアセチルを表す。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

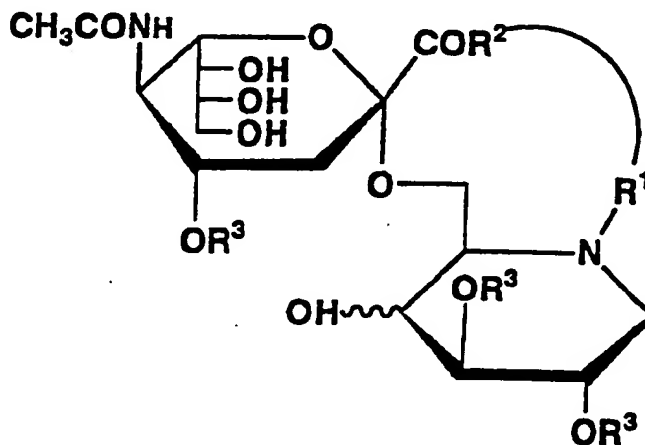
AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

明細書

モラノリン誘導体

技術分野

本発明は、次の一般式〔I〕で表される新規なモラノリン誘導体に関する。このものは医薬の分野、例えば抗炎症剤や抗ウイルス剤として有用である。



〔I〕

式中、 R^1 は水素若しくは低級アルキルを表し、 R^2 は水酸基若しくは低級アルコキシを表すか、又は、 R^1 と R^2 が一緒になって単結合を表し、 R^3 は同一又は異なって水素又はアセチルを表す。

背景技術

最近の研究によればシアル酸を含有する糖脂質や糖タンパク質の糖鎖が、ホルモン、細菌毒素、ウイルス、その他の受容体機能をもち、また、細胞の認識、分化・増殖、接着、がん化、免疫、老化などの基本的でかつ動的な生命現象にも深く関与していることが明らかにされつつある。

そこで、シアル酸誘導体は有用な生理活性を持った物質として注目され、種々医薬の治療、診断及び予防剤としての研究がなされている。

例えば、抗ウイルス剤として、特開昭63-139193号公報、特開平3-

251593号公報等があり、又、免疫調整剤として、特開昭61-24307、4号公報や特開昭62-209094号公報等がある。さらに、がんの診断や治療への応用として特開昭61-63700号公報等がある。

本発明者らは種々糖鎖抗原誘導体を鋭意研究し、医薬として優れた薬理作用を有する、モラノリンを含む新規な糖鎖抗原誘導体を見出し、既に特許出願を行っている（特願平4-46081号公報）。

しかしながら、これらシアル酸誘導体は自然界に微量成分として存在しているがゆえに、これら化合物を生体から純粋な単一化合物として得ることは極めて難しかった。そのためシアル酸誘導体の医薬品としての研究は、近年始まったばかりであり、その臨床的応用が大いに期待されている。

発明の開示

本発明の目的は、医薬として有用であり、かつ新規な構造を有するモラノリン誘導体を提供せんとするものである。

今回、本発明者らはさらなる検討を重ね、鋭意研究を行った結果、グルコース型およびガラクトース型モラノリンのシアル酸誘導体である一般式〔I〕で表される化合物が上記目的に適合しうることを見出し本発明を完成した。

本発明の要旨は、一般式〔I〕で表される化合物の構造そのものにある。本発明に係る化合物は、文献未記載の新規化合物であるとともに、後述するような優れた薬理作用を示す。

一般式〔I〕において R^1 で示される低級アルキルとして、直鎖又は分枝状の炭素数1～7のものが好ましく、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル等を挙げることができる。

一般式〔I〕において R^2 で示される低級アルコキシとして、 R^1 と同様に直鎖又は分枝状の炭素数1～7のものが好ましい。

本発明に係る化合物として、後記する製法に係る実施例に記述する化合物に加えて、以下の化合物を挙げることができるが、これらは本発明に係る化合物の一

部を例示するものであって、本発明に係る化合物はこれらに限定されるものではない。

O- (エチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (プロピル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (ブチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (ペンチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (ヘキシル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (ヘプチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-メチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-エチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-プロピル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ブチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ペンチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ヘキシル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ヘプチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (ヘプチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-メチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (ペンチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-プロピル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (プロピル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ペンチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (メチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ヘプチル-1, 5-イミノ-D-グルシトール

○- (エチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

○- (プロピル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ

シー-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (ブチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (ペンチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (ヘキシル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (ヘプチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-メチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-エチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-プロピル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ブチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ペンチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O- (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラク

ト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2→6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ヘキシル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O - (5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2→6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ヘプチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O - (ヘプチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2→6) - 1, 5-ジデオキシ-N-メチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O - (ペンチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2→6) - 1, 5-ジデオキシ-N-プロピル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O - (プロピル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2→6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ベンチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

O - (メチル 5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2→6) - 1, 5-ジデオキシ-N-ヘプチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトール

細胞接着阻害活性を有する本発明に係る化合物は、内皮細胞に存在するセレクチンを拮抗的に阻害することにより、白血球又はガン細胞と内皮細胞との接着を阻害することから、炎症や炎症にともなう血栓形成、リウマチ、感染症、免疫疾患、エイズ及びガンの予防、治療等に有用であることが確実である。

従って、本発明に係る化合物は抗ウイルス剤、抗炎症剤、血栓形成治療剤、リウマチ治療剤、感染症、抗エイズ治療剤、免疫疾患及びガンの予防、治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

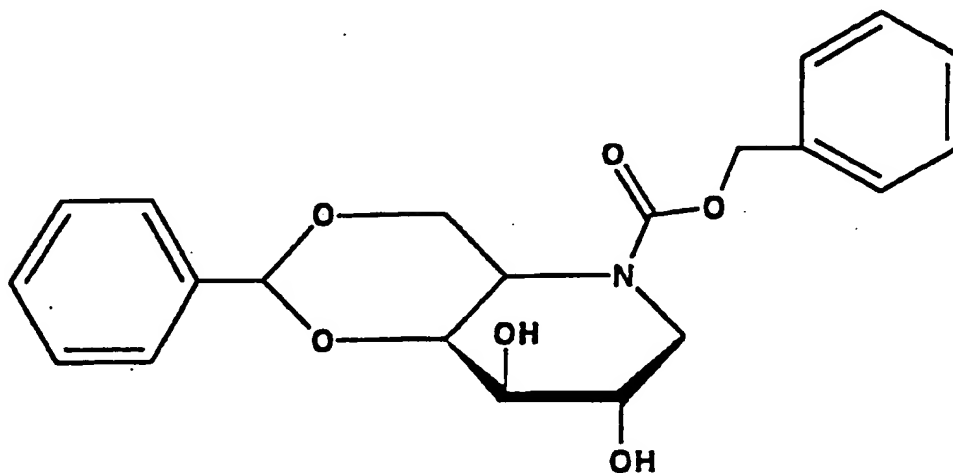
本発明の実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

〔実施例〕 シアリルモラノリン誘導体の製法

(1) 2, 3-ジ-O-アセチル-4, 6-O-ベンジリデン-N-ベンジル

オキシカルボニル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトールの合成

下記構造式で表される 4, 6-O-ベンジリデン-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール



(3.04g) をピリジン(10ml)に溶解し、無水酢酸(5ml)を加え室温にて一晩攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、0°Cにてメタノール(20ml)を加え30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタンにて抽出し、2N塩酸、水にて洗浄した。抽出層を硫酸ナトリウムにて乾燥後濾別し、ジクロロメタンにて十分に洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、標記化合物(1)(3.79g, 定量的)を得た。

物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} -18.68^\circ$ (C=0.974, ジクロロエタン)

2 元素分析値 $[C_{25}H_{27}O_8N]$

計算値 C=63.96% H=5.80% N=2.98%

実測値 C=63.70% H=5.76% N=3.27%

(2) 2, 3-ジ-O-アセチル-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトールの合成

化合物(1)(720mg)を80%酢酸水溶液(20ml)に溶解し、45°Cにて一晩攪拌した。反応終了をTLCにて確認後減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラ

フィー(ワコーゲル C-200, 流出液 3:1; 酢酸エチル:ヘキサン) に供し化合物
(2) (580mg, 79%)を得た。

物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} -1.74^\circ$ (C=1.146, ジクロロエタン)

2 元素分析値 $[C_{18}H_{23}O_8N]$

計算値 C=56.69% H=6.08% N=3.67%

実測値 C=56.49% H=5.80% N=3.69%

(3) 2, 3-ジ-*O*-アセチル-N-ベンジルオキシカルボニル-6-*O*-*tert*-ブチルジフェニルシリル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトールの合成

化合物(2) (1.31g) をピリジン(25ml)に溶解し、0° Cに冷却後、*tert*-ブチルジフェニルシリル クロライド(2.7ml, 3当量)を加え、0° C~20° Cにて一晩攪拌した。反応終了をTLCで確認後、ジクロロメタンにて抽出し、2N塩酸、水にて洗浄した。抽出層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾別しジクロロメタンにて十分に洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、得られた残査をカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-200, 流出液 1:2; 酢酸エチル:ヘキサン)に供し、化合物(3) (1.98g, 93%)を得た。

物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +2.55^\circ$ (C=1.094, ジクロロエタン)

2 元素分析値 $[C_{34}H_{41}O_8NSi]$

計算値 C=65.89% H=6.67% N=2.26%

実測値 C=65.98% H=6.54% N=2.25%

(4) 2, 3, 4-トリ-*O*-アセチル-N-ベンジルオキシカルボニル-6-*O*-*tert*-ブチルジフェニルシリル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトールの合成

化合物(3) (1.05g) をジクロロメタン(30ml)、ピリジン(15ml)に溶解し、-15° Cに冷却後、無水トリフルオロメタンスルホン酸/ジクロロメタン(0.58ml, 2当量/10ml)を滴下した。-15° Cにて3時間攪拌し、反応終了をTLCにて

確認した。トリエチルアミンにて中和後、ジクロロメタンにて抽出し、2N塩酸、水にて洗浄した。抽出層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾別し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。そして得られた残査をアセトニトリル(40ml)に溶解し、乾燥剤モレキュラーシーブス3A(120mg)を加え、1時間攪拌した。その後、酢酸セシウム (1.63g, 5当量)、1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカン (0.67g, 1.5当量)を加え室温にて一晩攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、モレキュラーシーブスを濾別し、ジクロロメタンにて十分洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、得られた残査をカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-200, 流出液 1:5; 酢酸エチル : ヘキサン)に供し、化合物 (4) (0.75g, 67%)を得た。

物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +0.091^\circ$ (C=0.880, ジクロロエタン)

2 元素分析値 $[C_{36}H_{43}O_9NSi]$

計算値 C=65.33% H=6.55% N=2.12%

実測値 C=65.34% H=6.66% N=2.01%

(5) 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトールの合成

化合物 (4) (630mg) をジクロロメタン(40ml)に溶解し、0℃にて、ボロントリフルオライド ジエチル エーテル錯体 (7ml)を加え、室温にて10時間攪拌した。反応終了をTLCで確認後、ジクロロメタンにて抽出し、炭酸ナトリウム、水にて洗浄した。抽出層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾別し、ジクロロメタンにて洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、得られた残査をカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-300, 流出液 200:1; ジクロロメタン : メタノール)に供し、化合物 (5) (324mg, 81%)を得た。

物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +20.00^\circ$ (C=1.550, ジクロロエタン)

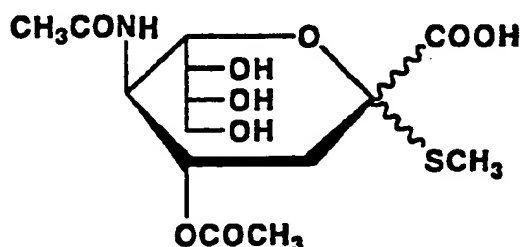
2 元素分析値 $[C_{20}H_{25}O_9N]$

計算値 C=56.73% H=5.95% N=3.31%

実測値 C=56.63% H=6.11% N=3.32%

(6) O-(メチル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート)-(2 \rightarrow 6)-2, 3-ジ-O-アセチル-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトールの合成

化合物(2)(120mg)と下記構造式で表されるシアル酸の2-メチルチオ誘導体($\alpha : \beta = 1 : 1$)



(328mg, 2 当量) をアセトニトリル(10ml)に溶解し、乾燥剤モレキュラーシーブス3A(500mg)を加え一晚攪拌した。その後、-15℃に冷却し、ジメチル(メチルチオ)スルホニウム トリフレート(435mg, 6当量)を加え、0℃にて一晚攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、モレキュラーシーブスを濾別し、ジクロロメタンにて抽出後、炭酸ナトリウム、水にて洗浄した。抽出層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾別し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-300, 流出液 70:1; ジクロロエタン:メタノール)に供し、化合物(6)(167mg, 62%)を得た。

物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} -15.95^\circ$ (C=0.840, ジクロロエタン)

2 元素分析値 $[C_{38}H_{50}O_{20}N_2]$

計算値 C=53.39% H=5.90% N=3.28%

実測値 C=53.52% H=5.85% N=3.18%

(7) O-(メチル 5-アセタミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチ

ルー 3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロネート) - (2 \rightarrow 6) - 2, 3, 4-トリ-O-アセチル-N-ベンジルオキシカルボニル-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトールの合成

化合物 (5) (147mg) と前述のシアル酸の 2-メチルチオ誘導体 ($\alpha : \beta = 1:1$) (308mg, 1.7 量) をアセトニトリル(15ml)に溶解し、乾燥剤モレキュラーシーブス 3A(500mg) を加え、室温にて一晩攪拌した。その後、-40℃に冷却し、N-ヨードコハク酸イミド(266mg, 3.4 当量) とトリフルオロメタンスルホン酸 (10 μ l, 0.34 当量) を加え、-40℃にて一晩攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、モレキュラーシーブスを濾別し、ジクロロメタンにて抽出後、炭酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、水にて洗浄した。抽出層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾別し濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ワコーゲル C-200, 流出液 50:1; トルエン:メタノール) に供し、化合物 (7) (174mg, 56%) 得た。

物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +24.16^\circ$ (C=0.240, ジクロロメタン)

2 元素分析値 $[C_{40}H_{52}O_{21}N_2]$

計算値 C=53.57% H=5.84% N=3.12%

実測値 C=53.76% H=5.68% N=2.98%

(8) 6-O-(5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロノ-1', 5-N-ラクタム) - 1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-グルシトール及び

(9) O-(5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸) - (2 \rightarrow 6) - 1, 5-ジデオキシ-N-メチル-1, 5-イミノ-D-グルシトールの合成

化合物 (6) (390mg) をメタノール(15ml)に溶解し、メタノールにて洗浄した 10% パラジウム炭素(400mg) を加え室温にて直接水素添加を行い30分攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、10% パラジウム炭素を濾別し、メタノールにて洗浄

し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られた残査をメタノール (20ml) に溶解し、ナトリウムメトキシドをpH≒12になるまで加え、室温にて一晩攪拌した。その後、0.2N水酸化カリウム水溶液(4ml)を加え室温にて一晩攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、イオン交換樹脂アンバーライト IR-120 (H+) にて中和し、樹脂を濾別しメタノール、水にて十分洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、得られた残査をゲル濾過(セファデックス LH-20) し、化合物 (8) (161mg, 81%)及び化合物 (9) (41mg, 19%)を得た。

化合物 (8) の物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +38.01^\circ$ (C=0.826, メタノール)

2 元素分析値 $[C_{17}H_{28}O_{11}N_2]$

計算値 C=46.79% H=6.47% N=6.42%

実測値 C=46.65% H=6.64% N=6.24%

化合物 (9) の物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +9.92^\circ$ (C=0.524, 水:エタノール=2:3)

2 元素分析値 $[C_{18}H_{32}O_{12}N_2]$

計算値 C=46.15% H=6.89% N=5.98%

実測値 C=46.01% H=7.06% N=5.80%

(10) 6-O-(5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロノ-1', 5-N-ラクタム)-1, 5-ジデオキシ-1, 5-イミノ-D-ガラクトール及び

(11) O-(5-アセタミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノヌロピラノシロン酸)-(2 \rightarrow 6)-1, 5-ジデオキシ-N-メチル-1, 5-イミノ-D-ガラクトールの合成

化合物 (7) (174mg) をメタノール(15ml)に溶解し、メタノールにて洗浄した10% パラジウム炭素(200mg)を加え室温にて直接水素添加を行い30分攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、10% パラジウム炭素を濾別し、メタノールにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて減圧濃縮した。得られた残査をメタノール (20ml) に溶解し、ナトリウムメトキシドをpH≒12になるまで加え、室温にて一晩攪拌した。

その後、0.2N水酸化カリウム水溶液(4ml)を加え室温にて一晚攪拌した。反応終了をTLCにて確認後、イオン交換樹脂アンバーライト IR-120 (H+)にて中和し、樹脂を濾別しメタノール、水にて十分洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮し、得られた残渣をゲル濾過(セファデックス LH-20)し、化合物(10)(74mg, 87%)及び化合物(11)(11mg, 13%)を得た。

化合物(10)の物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +36.12^\circ$ (C=1.434, メタノール)

2 元素分析値 $[C_{17}H_{28}O_{11}N_2]$

計算値 C=46.79% H=6.47% N=6.42%

実測値 C=46.76% H=6.17% N=6.34%

化合物(11)の物性値

1 旋光度 $[\alpha]_D^{25} +11.34^\circ$ (C=0.194, 水:エタノール=2:3)

2 元素分析値 $[C_{18}H_{32}O_{12}N_2]$

計算値 C=46.15% H=6.89% N=5.98%

実測値 C=45.90% H=6.85% N=6.27%

〔試験例〕

活性化ヒト血管内皮細胞と培養ヒト白血病細胞HL60の結合に対する合成糖鎖の効果

〔細胞培養〕

培養ヒト血管内皮細胞はヒトさい帯静脈よりコラゲナーゼ処理により分離し、1%のゼラチンあるいはファイブロネクチンを0.02mg/cm²の濃度で塗布した培養用フラスコに培養した。用いた増殖培地は199培地に15%の牛胎児血清(FCS)、45mg/l ECGS, 90mg/l ヘパリン及び40mg/l ゲンタマイシンを加えて調製した。

培養ヒト白血病細胞HL60は10%のFCSを含むRPMI-1640により増殖維持した。培養は何れの細胞についても37℃のCO₂インキュベーター(5% CO₂, 95% Air)内で行った。

〔細胞接着の測定〕

培養ヒトさい帯静脈内皮細胞(HUVEC)を0.1%ゼラチンを塗布した96ウェルの培養プレートにまき、増殖培地をコンフルエントになるまで培養した。細胞を10%

FCSを含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)により洗浄し、リコンビナントヒトインターロイキン-1 β (IL-1 β)を含む100 μ lの10% FCS DMEMを加え37°CのCO₂インキュベーター内で4時間培養した(活性化)。HL60細胞は無血清DMEMで2回洗浄し、0.5%のグルタルアルデヒドを含むハンクス液に懸濁し、水中で30分間固定した。

固定後、細胞を無血清DMEMにより2回洗浄し、固定液を除いた。次に10% FCSを含むDMEMを用いて細胞数を2 \times 10⁶ cells/mlになるように調製し、使用するまで水中に保存した。

活性化後、HUVECを10% FCSを含むDMEMにより洗浄し、抗ELAM-1抗体(BBA 2, British Bio-technology Ltd, Abinton)又は検体を含む50 μ lの10% FCS DMEMを添加し室温で30分間インキュベーションした。固定したHL60細胞を50 μ lづつ加え、室温でさらに45分間インキュベーションした。

未結合のHL60細胞を洗浄し、各ウェルの中心部を写真撮影し、撮影野中にある接着細胞数をカウントした。IL-1 β で活性化したHUVECに結合したHL60細胞の結合数を100%として検体を加えた際の効果を判定した。その結果を表1及び表2に示す。

表1

培養ヒト白血病細胞HL60のELAM-1依存性接着に対するモラノリン誘導体の阻害作用

処理	濃度 (μ g/ml)	n	細胞接着数 (%)	
Basal		5	28.2	(7.4)
Control		5	383.4	(100.0)
α -ELAM	25	5	75.0	(19.6)
実施例(9)	100	5	188.4	(49.1)
実施例(11)	100	5	155.0	(40.4)

Basal は非活性化HUVEC に対する接着を表す。Control はIL-1 β 10U/ml で活性化したHUVEC に対する接着を表す。 α -ELAM は抗ELAM-1抗体を加えた際の活性化HUVEC に対する接着を表す。実施例(9) 及び実施例(11)はこれらの化合物を加えた際の活性化HUVEC に対する接着を表す。

表 2

培養ヒト白血病細胞HL60のELAM-1依存性接着に対するモラノリンの阻害作用

処 理	濃 度 (μ g/ml)	n	細胞接着数 (%)	
Basal		6	77.7	(14.7)
Control		6	528.5	(100.0)
α -ELAM	25	6	150.3	(28.4)
実施例(8)	50	6	473.7	(89.6)
実施例(8)	500	6	428.5	(81.1)
実施例(10)	50	6	494.7	(93.4)
実施例(10)	500	6	436.2	(82.5)

Basalは非活性化HUVECに対する接着を表す。ControlはIL-1 β 10U/mlで活性化したHUVECに対する接着を表す。 α -ELAMは抗ELAM-1抗体を加えた際の活性化HUVECに対する接着を表す。実施例(8)及び実施例(10)はこれらの化合物を加えた際の活性化HUVECに対する接着を表す。

表1において、本発明化合物である実施例(9)の化合物及び実施例(11)の化合物は100 μ g/mlの濃度でHL60細胞の活性化HUVECへの接着をそれぞれ50.9%及び59.6%抑制し、ELAM-1依存性の細胞接着阻害活性を有することが判明した。

表2において、本発明化合物である実施例(8)の化合物及び実施例(10)の化合物は500 μ g/mlの濃度でHL60細胞の活性化HUVECへの接着をそれぞれ18.9%及び17.5%抑制し、ELAM-1依存性の細胞接着阻害活性を有することが判明した。

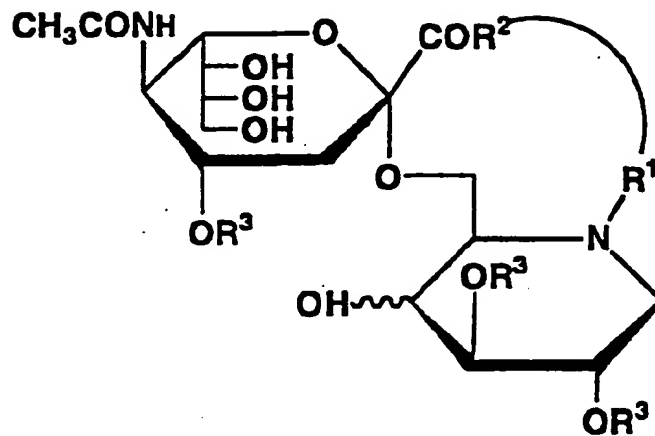
本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物はそのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば0.1%～99.5%、好ましくは0.5%～90%含有する医薬組成物として、人を含む動物に投与される。

担体としては、固形、半固形、又は液状の希釈剤、充填剤、及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、組織内投与、局所投与（経皮投与等）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。例えば、組織内投与が特に好ましい。

抗ウイルス剤としての用量は、年齢、体重、等の患者の状態、投与経路、病気の性質と程度等を考慮した上で調製することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明の有効成分量として、1日あたり、100mg～3g／日／ヒトの範囲が、好ましくは、500mg～1g／日／ヒトの範囲が一般的である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日1～3回に分割して投与することが望ましい。

請求の範囲

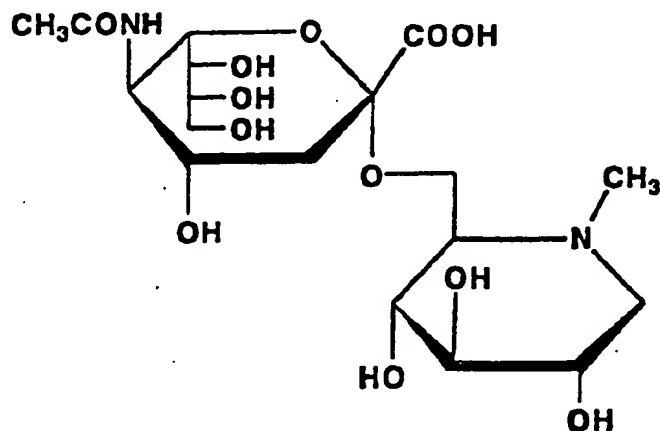
1. 次の一般式〔I〕で表されるモラノリン誘導体。



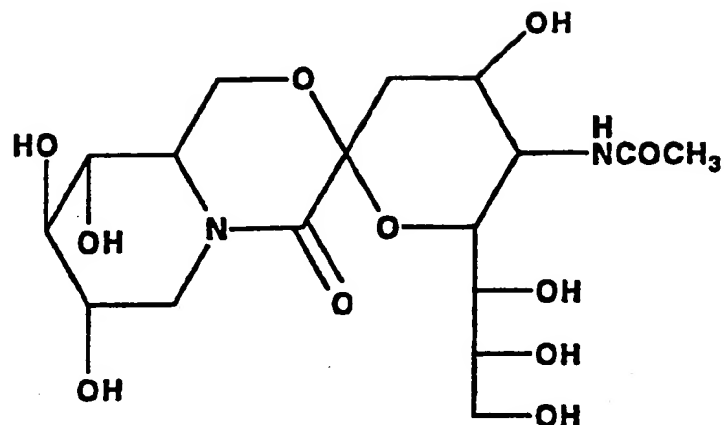
〔I〕

式中、 R^1 は水素若しくは低級アルキルを表し、 R^2 は水酸基若しくは低級アルコキシを表すか、又は、 R^1 と R^2 が一緒になって単結合を表し、 R^3 は同一又は異なって水素又はアセチルを表す。

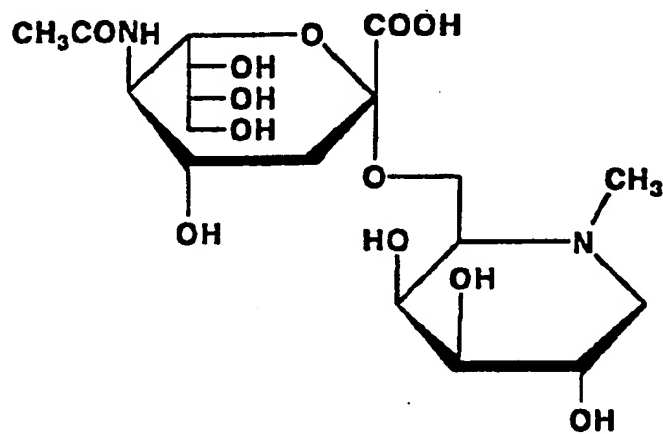
2. 次の式で表されるモラノリン誘導体。



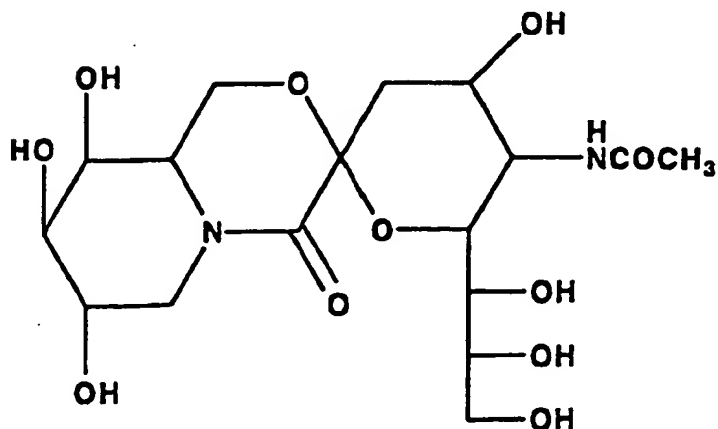
3. 次の式で表されるモラノリン誘導体。



4. 次の式で表されるモラノリン誘導体。



5. 次の式で表されるモラノリン誘導体。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1 ⁵ C07H17/02//A61K31/70 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C1 ⁵ C07H17/00, 17/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Carbohydrate Research, Vol. 229, No. 1, Page C1-C4, May 14, 1992 (14. 05. 92), H. Furui et al., "Synthesis of 1-deoxynojirimycin-containing glycans related to the Lewis x and sialyl Lewis x epitopes recognized by LEC-CAMs"	1-5
A	JP, A, 3-251596 (Kyowa Hakko Kogyo K.K.), November 11, 1991 (11. 11. 91), (Family: none)	1-5
A	Tetrahedron Letters, Vol. 32 (No. 37), P. 4867-70 (1991), C. Wong et al., "Synthesis of novel disaccharides based on glycosyltransferases", (Refer to P. 4869. compound 10')	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search November 19, 1993 (19. 11. 93)		Date of mailing of the international search report December 7, 1993 (07. 12. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.³ C07H17/02//A61K31/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.³ C07H17/00, 17/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Carbohydrate Research, Vol. 229 No. 1, Page C1-C4, 14. 5月. 1992 (14. 05. 92), H. Furui et. al. "Synthesis of 1-deoxynojiri- mycin-containing glycans related to the Lewis x and sialyl Lewis x epitopes recognized by LEC-CAMs"	1-5
A	JP, A, 3-251596 (協和醸酵工業株式会社), 11. 11月. 1991 (11. 11. 91) (ファミリーなし)	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般の技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 11. 93

国際調査報告の発注日

07.12.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

C 7 8 2 2

電話番号 03-3581-1101 内線

3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>Tetrahedron Letters, Vol. 32 (No. 37), P. 4867-70 (1991), C. Wong et al. "Synthesis of novel disaccharides based on glycosyltransferases", (P. 4869. compound <u>10</u> 参照)</p>	<p>1-5</p>